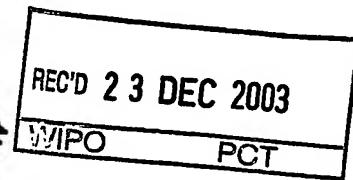


BUNDE REPUBLIK DEUTSCHLAND



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 51 914.5

Anmeldetag: 08. November 2002

Anmelder/Inhaber: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
Leverkusen/DE

Bezeichnung: Substituierte Chinazoline

IPC: C 07 D 239/72

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 04. September 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Letang

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Substituierte Chinazoline

Die Erfindung betrifft substituierte Chinazoline und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegaloviren.

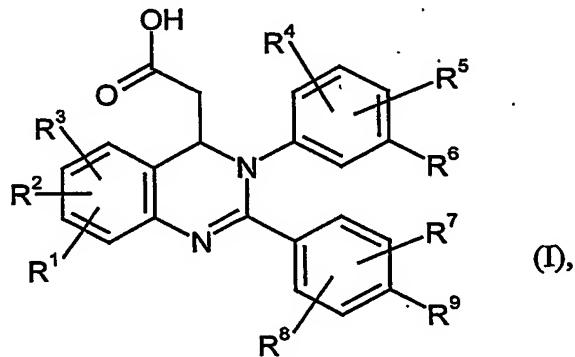
Die Synthese von Chinazolinen ist beschrieben in Saito T., et al. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 209-212.

Auf dem Markt sind zwar strukturell andersartige, antiviral wirkende Mittel vorhanden, es kann aber regelmäßig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine bessere und wirksame Therapie sind daher wünschenswert.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antiviraler Wirkung zur Behandlung von viralen Erkrankungen bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen substituierten Chinazoline antiviral hochwirksam sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



25 in welcher

R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder Nitro stehen,

5

R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl stehen,

R^6 für Alkyl, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht,

10

R^7 und R^8 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Alkyl oder Alkoxy stehen,

und

15

R^9 für Aryl steht, worin Aryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Amino, Alkylamino und Nitro.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Solvate oder Solvate der Salze vorliegen.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

30

Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen.

5 Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

10 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

15 20 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclo-hexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

25 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

5 Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkylcarbonyl und Alkoxycarbonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6 („C₁-C₆-Alkyl“), vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

10 Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Iso-
propoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexaoxy.

15 Alkylcarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Acetyl und Propanoyl.

20 Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Isopropyl-N-n-propylamino, N-t-Butyl-N-methylamino, N-Ethyl-N-n-pentylamino und N-n-Hexyl-N-methylamino.

25 Alkoxycarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxy-
carbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, n-Pentoxy-
carbonyl und n-Hexaoxycarbonyl.

30 Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

35 Ein Symbol * an einem Kohlenstoffatom bedeutet, dass die Verbindung hinsichtlich der Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom in enantiomerenreiner Form vorliegt,

worunter im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess) von mehr als 90 % verstanden wird (> 90 %ee).

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind Verbindungen der 5 Formel (I),

in welcher

R¹, R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, 10 Hydroxy, Aminocarbonyl oder Nitro stehen,

R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Alkyl oder Alkoxy stehen,

R⁶ für Trifluormethyl, iso-Propyl oder tert.-Butyl steht, 15

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₃-Alkoxy stehen,

und

R⁹ für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Carboxyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, 25 Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino und Nitro.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der Formel (I),

30 in welcher

R^1 und R^2 für Wasserstoff stehen,

R^3 für Fluor steht,

5 R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor oder Alkoxy stehen,

R^6 für Trifluormethyl steht,

R^7 und R^8 für Wasserstoff stehen,

10 R^9 für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor.

15 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^1 und R^2 für Wasserstoff stehen.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^3 für Fluor steht, insbesondere für ein an das Kohlenstoffatom in Position 8 des Chinazolin-Gerüstes gebundenes Fluor.

20 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^3 an das Kohlenstoffatom in Position 8 des Chinazolin-Gerüsts gebunden ist.

25 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R^4 und R^5 für Wasserstoff stehen.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der 30 Formel (I), in welcher R^4 für Wasserstoff und R^5 für Fluor oder Alkoxy stehen.

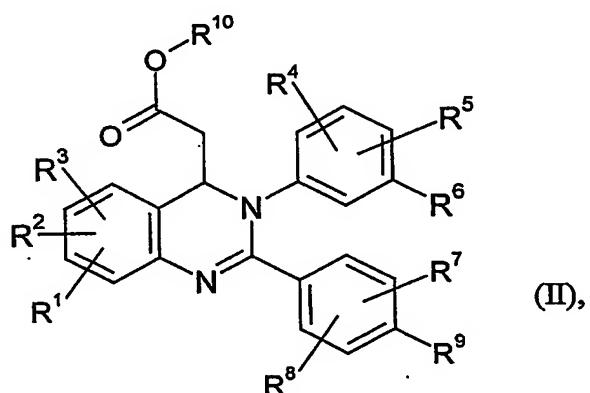
Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁶ für Trifluormethyl steht.

5 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁶ für iso-Propyl oder tert.-Butyl steht.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁷ und R⁸ für Wasserstoff stehen.

10 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindungen sind auch Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁹ für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor.

15 Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), bei dem Verbindungen der Formel



in welcher

20

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ die oben angegebene Bedeutung haben, und

R¹⁰ für Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht,

mit Basen umgesetzt werden.

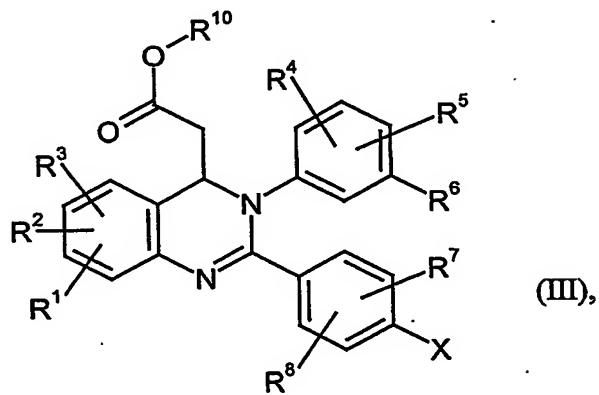
Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel
5 bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumpcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, gegebenenfalls in wässriger Lösung, bevorzugt ist Natriumhydroxid in Wasser.

10

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Ether wie 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen-glykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, oder Gemischen von Lösungsmitteln, bevorzugt ist
15 Dioxan oder Tetrahydrofuran.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel

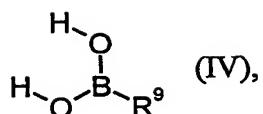


20 in welcher

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben und

X für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht,

mit Verbindungen der Formel



5 in welcher

R^9 die oben angegebene Bedeutung hat,

unter Suzuki-Kupplungsbedingungen umgesetzt werden.

10

Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart eines Katalysators, gegebenenfalls in Gegenwart eines Zusatzreagenzes, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 130°C bei Normaldruck.

15

Katalysatoren sind beispielsweise für Suzuki-Reaktionsbedingungen übliche Palladium-Katalysatoren, bevorzugt sind Katalysatoren wie z.B. Dichlorbis(triphenylphosphin)-palladium, Tetrakistriphenylphosphinpalladium(0), Palladium(II)acetat, Palladium(II)acetat/Triscyclohexylphosphin oder Bis-(diphenylphosphanferrocenyl)-palladium-(II)-chlorid.

20

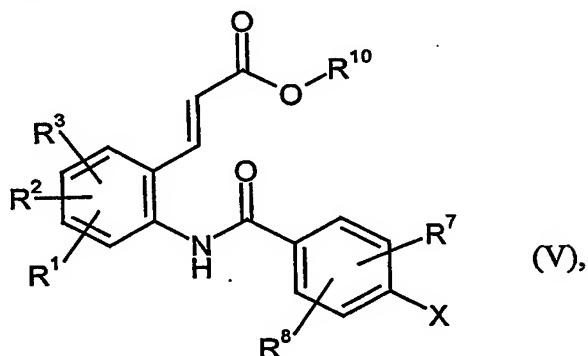
Zusatzreagenzien sind beispielsweise Kaliumacetat, Cäsium-, Kalium- oder Natriumcarbonat, Kalium-tert.-butylat, Cäsiumfluorid oder Kaliumphosphat durchgeführt, bevorzugt sind Zusatzreagenzien wie z.B. Kaliumacetat und/oder wässrige Natriumcarbonatlösung.

25

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol oder Toluol, oder Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, oder N-Methylpyrrolidon, bevorzugt ist Dioxan.

Die Verbindungen der Formel (IV) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

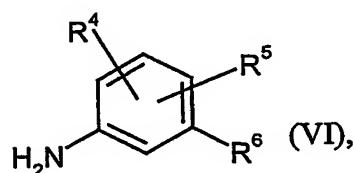
5 Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

10 $R^1, R^2, R^3, R^7, R^8, R^{10}$ und X die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel



15

in welcher

R^4, R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,

20 in Gegenwart von Phosphoroxychlorid umgesetzt werden.

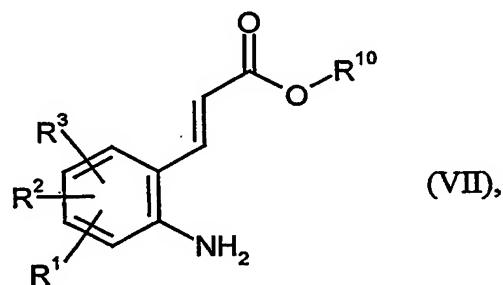
Die Umsetzung erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 50°C bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

5 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylool, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, bevorzugt ist Toluol.

Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

10

Die Verbindungen der Formel (V) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



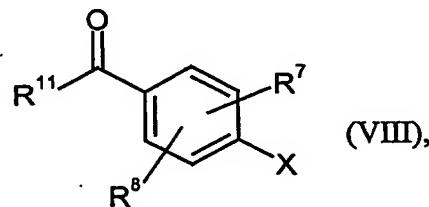
15

in welcher

R^1, R^2, R^3 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel

20



in welcher

R^7 , R^8 und X die oben angegebene Bedeutung haben und

5 R^{11} für Halogen, bevorzugt Chlor, Brom oder Iod, oder Hydroxy steht,

umgesetzt werden.

Im Falle, dass R^{11} für Hydroxy steht,

10

erfolgt die Umsetzung im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart von üblichen Kondensationsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck.

15

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, Glykoldimethylether oder Diethylen-glykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, Alkylnitrile wie Acetonitril, oder Heteroaromatene wie Pyridin, oder Ethylacetat, bevorzugt sind Tetrahydrofuran, 1,2-Dichlorethan oder Methylenchlorid.

20

25

Übliche Kondensationsmittel sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexyl-carbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin,

oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-methyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyl-5-uroniumtetrafluoro-borat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenztriazol (HOBr), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen.

10 Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4- Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

15 Besonders bevorzugt ist die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), 1-Hydroxybenztriazol (HOBr) und Triethylamin in Dimethylformamid oder Carboonyldiimidazol in 1,2-Dichlorethan.

Im Falle, dass R¹¹ für Halogen steht,

20 erfolgt die Umsetzung im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C bei Normaldruck.

25 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, Glykoldimethylether oder Diethyleneglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder

Dimethylacetamid, Alkylnitrile wie Acetonitril, oder Heteroaromatien wie Pyridin, oder Ethylacetat, bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dioxan oder Methylenchlorid.

5 Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder andere Basen wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Diisopropylethylamin oder Triethylamin.

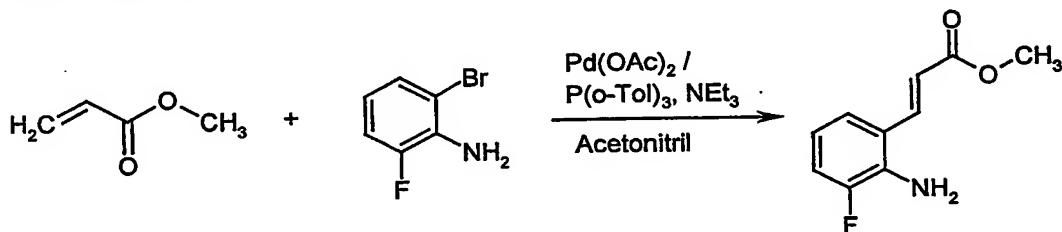
Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

10

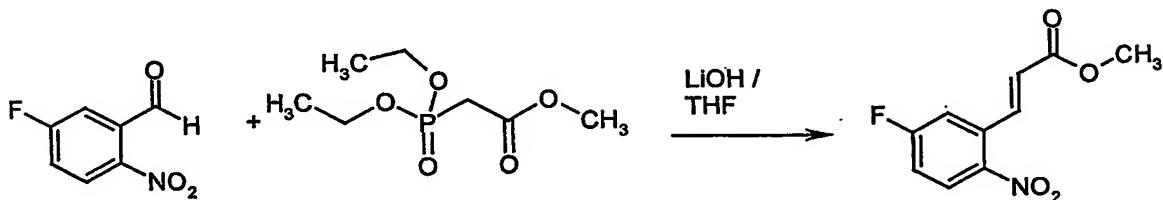
Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren, beispielsweise durch eine Heck-Reaktion oder eine Wittig-Horner-Reaktion nach folgenden Syntheseschemata:

15

Heck-Reaktion:



Wittig-Horner-Reaktion:



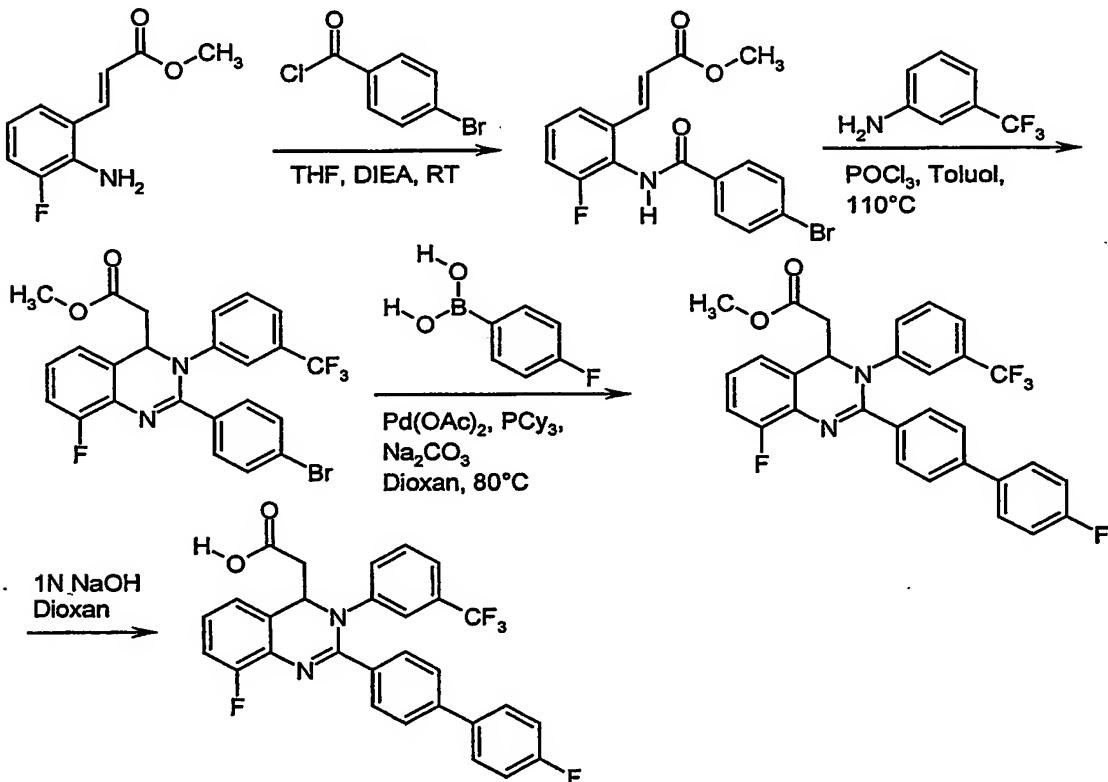
20

Die dafür benötigten Edukte sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch das folgende Syntheseschema verdeutlicht werden.

Syntheseschema:

5



Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, überraschendes Wirkspektrum. Sie zeigen eine antivirale Wirkung gegenüber Vertretern der Gruppe der Herpes viridae, besonders gegenüber dem humanen Cytomegalovirus (HCMV). Sie sind somit zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, die durch Herpes viridae, insbesondere von Erkrankungen, die durch humane Cytomegaloviren hervorgerufen werden, geeignet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Prophylaxe oder Behandlung von Krankheiten, insbesondere viraler Erkrankungen, geeignet sind, verwendet werden.

10

15

Als Indikationsgebiete können beispielsweise genannt werden:

- 1) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei AIDS-Patienten
5 (Retinitis, Pneumonitis, gastrointestinale Infektionen).
- 2) Behandlung und Prophylaxe von Cytomegalovirus-Infektionen bei Knochen-
mark- und Organtransplantationspatienten, die an einer HCMV-Pneumonitis,
-Enzephalitis, sowie an gastrointestinalen und systemischen HCMV-Infek-
tionen oft lebensbedrohlich erkranken.
10
- 3) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei Neugeborenen und
Kleinkindern.
- 15 4) Behandlung einer akuten HCMV-Infektion bei Schwangeren.
- 5) Behandlung der HCMV-Infektion bei immunsupprimierten Patienten bei
Krebs und Krebs-Therapie.
20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von viralen Krankheiten, insbesondere von HCMV-Infektionen eingesetzt werden.

25 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

30 Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal,

sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat.

5 Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

10 Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzüge versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen und Aerosole.

15 20 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

25 Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen / -lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

30 Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthe-

tische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

5 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 25 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

10 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

15 20 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele

Verwendete Abkürzungen:

CD ₃ CN	Deuteroacetonitril
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin (Hünig Base)
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
h	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithium-Diisopropylamid
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
proz.	prozentig
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

Allgemeine Methoden LC-MS und HPLC:

Methode 1 (HPLC): Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2 % B, 0.5 min 2 % B, 4.5 min 90 % B, 6.5 min 90 % B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 2 (HPLC, Enantiomerentrennung): Chiraler Kieselgelselektor KBD 6136 (10 µm, 350 x 30 mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-1-menthylamid); Temperatur: 24°C; Fluss. 50 ml/min; UV-Detektion: 254 nm; Probenaufgabe in Ethylacetat; Elutionsgemische aus iso-Hexan (A)/Ethylacetat (B), z. B.: Gradient: → 0 min 40 % B → 9.0 min 40 % B → 9.01 min 100 % B → 12.0 min 100 % B → 12.01 min 40 % B → 15 min 40 % B.

Methode 3 (LCMS): Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 11 Wasser + 1 ml 50 %ige Ameisensäure, Eluent B: 11 Acetonitril + 1 ml 50 %ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100 % A → 0.2 min 100 % A → 2.9 min 30 % A → 3.1 min 10 %A → 4.5 min 10 % A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 4 (HPLC, präparative Trennung): Säule: CromSil C18, 250x30; Fluss: 50 ml/min; Laufzeit: 38 min; Detektion: 210 nm; Eluent A = Wasser, Eluent B = Acetonitril; Gradient: 10 %B (3 min) -> 90 %B (31 min) -> 90 % B (34 min) -> 10 % B (34.01 min).

Ausgangsverbindungen

Allgemeine Arbeitsvorschrift [A]: Synthese von substituierten 2-Aminozimtsäurederivaten mittels Heck-Kupplung aus 2-halogensubstituierten Anilinen

5

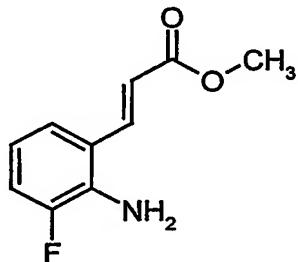
In einem Einhalskolben werden 1.0 Äquivalente eines Arylhalogenids mit 1.6 Acrylsäuremethylester, 2.0 Äquivalenten Triethylamin, 0.03 Äquivalenten Palladium(II)acetat und 0.03 Äquivalenten Tri-o-tolylphosphin in Acetonitril vorgelegt (ca. 1M-Lösung). Man lässt das Gemisch unter Rückfluss für 48 Stunden röhren. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels DC) wird das Lösemittel entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat = 8:2 v/v chromatographisch gereinigt.

10

Beispiel 1A

15

(2E)-3-[2-Amino-3-fluorphenyl]-propensäuremethylester



Ausgehend von 42.00 g (221.04 mmol) 2-Brom-6-fluoranilin werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 29.66 g (68% d. Th.) Produkt erhalten.

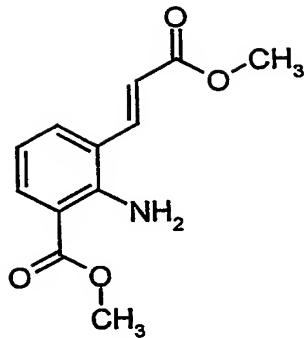
20

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.14 \text{ min}$

MS (ESI-pos): $m/z = 196 \text{ (M+H)}^+$

Beispiel 2A

2-Amino-3-[(1E)-3-methoxy-3-oxo-1-propenyl]benzoësäuremethylester



Ausgehend von 2.00 g (8.69 mmol) 2-Amino-3-brombenzoësäuremethylester werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 1.29 g (60% d. Th.) Produkt erhalten.

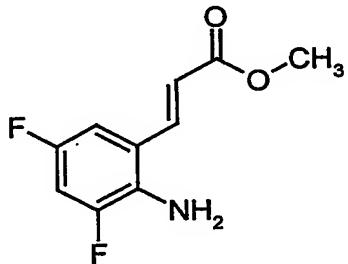
5

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.42$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 236$ ($M+H$)⁺

Beispiel 3A

(2E)-3-(2-Amino-3,5-difluorophenyl)-2-propensäuremethylester



10

Ausgehend von 3.00 g (14.42 mmol) 2-Brom-4,6-difluoranilin werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 1.41 g (45% d. Th.) Produkt erhalten.

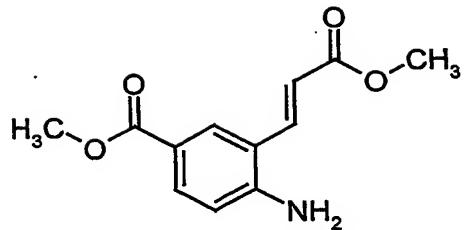
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.23$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 214$ ($M+H$)⁺

Beispiel 4A

4-Amino-3-[(*1E*)-3-methoxy-3-oxo-1-propenyl]benzoësäuremethylester

15



Ausgehend von 25.00 g (90.23 mmol) 4-Amino-3-iod-benzoic acid methyl ester werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 24.31 g (92 % d. Th.) Produkt erhalten.

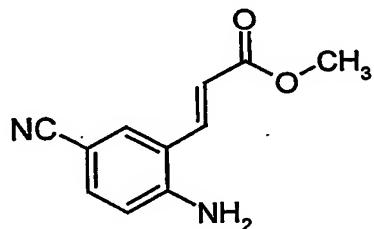
5

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.71$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 278$ ($M+H$)⁺

Beispiel 5A

10 (2E)-3-[2-Amino-5-cyanophenyl]-2-propenoic acid methyl ester



Ausgehend von 1.90 g (9.64 mmol) 3-Brom-4-aminobenzonitril werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 1.28 g (50% d. Th.) Produkt erhalten.

15

HPLC (Methode 1): $R_t = 2.85$ min

MS (DCI-pos): $m/z = 220.1$ ($M+NH_4$)⁺

Allgemeine Arbeitsvorschrift [B]: Synthese von substituierten 2-Nitrozimtsäure-Derivaten mittels Wittig-Horner-Reaktion aus 2-halogensubstituierten Benzaldehyden

20

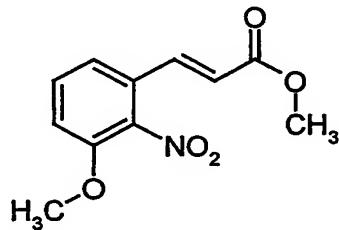
In einem 100 ml Einhalskolben werden 27.5 mmol Methyldiethylphosphonacetat, 25.0 mmol des Benzaldehyds mit 27.5 mmol Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran

suspendiert. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels DC) wird der Ansatz mit gleichem Volumen Wasser versetzt. Man extrahiert die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel entfernt. Das Produkt wird im Hochvakuum bei RT ohne weitere Reinigung getrocknet. Gegebenenfalls wird bei starker Verunreinigung säulenchromatographisch über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat gereinigt.

Beispiel 6A

10

(2E)-3-(3-Methoxy-2-nitrophenyl)-2-propensäuremethylester



Ausgehend von 2.00 g (11.04 mmol) 3-Methoxy-2-nitrobenzaldehyd werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [B] 2.46 g (92% d. Th.) Produkt erhalten.

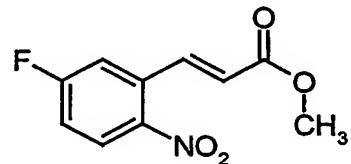
15 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.37$ min

MS (ESI-pos): $m/z = 238$ ($M+H$)⁺

Beispiel 7A

20

(2E)-3-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-propensäuremethylester



Ausgehend von 20.0 g (118.3 mmol) 5-Fluor-2-nitrobenzaldehyd werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [B] 7.25 g (27 % d. Th.) Produkt erhalten.

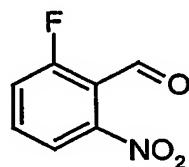
MS (DCI): m/z = 243 (M+NH₄)⁺

5 **Allgemeine Arbeitsvorschrift [C]: Herstellung eines 2-Nitrobezaldehyds aus einem Benzylhalogenid**

10.0 mmol des Benzylhalogenids werden mit 4.1 g Molekularsieb 4Å und 20.0 mmol N-Methylmorpholin-N-Oxid in 45 ml Acetonitril suspendiert. Man lässt bis zur Umsetzung (Reaktionskontrolle mittels DC) bei RT röhren. Nach beendeter Reaktion wird das Molekularsieb abfiltriert, das Lösungsmittel eingeengt und der Rückstand wieder in Ethylacetat aufgenommen. Diese Lösung wird zunächst mit 1N Salzsäure gewaschen und dann mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die abgetrennte organische Phase lässt man dann über Natriumsulfat trocknen und engt das Lösungsmittel wieder ein. Das Rohprodukt verfügt laut Analytik über eine genügend hohe Reinheit und kann direkt weiter umgesetzt werden.

15 **Beispiel 8A**

2-Fluor-6-nitrobenzaldehyd



Ausgehend von 2.00 g (8.55 mmol) 3-Fluor-6-nitrobenzylbromid werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [C] 1.09 g (75% d. Th.) Produkt erhalten.

25 HPLC (Methode 1): R_t = 3.58 min

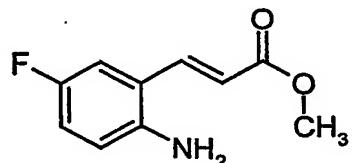
Allgemeine Arbeitsvorschrift [D]: Reduktion der Nitrogruppe der 2-Nitrozimtsäurederivate

In einem 250 ml Zweihalskolben werden unter Argon in 60 ml absolutem Ethanol oder Methanol 25 mmol der Nitroverbindung und 125 mmol Zinn-II-chloriddihydrat vorgelegt. Diese Suspension wird 30 Minuten unter Rückfluss gerührt, und es entsteht eine klare Lösung. Dann lässt man die Lösung auf Raumtemperatur abkühlen und gießt sie danach auf Eiswasser. Der pH-Wert wird entweder mit festem Natriumhydrogencarbonat oder mit einer gesättigten Natriumcarbonat-Lösung auf pH=7-8 eingestellt. Jetzt gibt man 60 ml Ethylacetat hinzu und filtriert die ausgefallenen Zinnsalze über Kieselgur (ca. 1 cm Schichtdicke) ab. Die organische Phase wird abgetrennt, und die wässrige Phase wird noch einmal mit Ethylacetat extrahiert. Man vereinigt die organischen Phasen und wäscht sie einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet sie über Natriumsulfat und engt das Lösemittel ca. um die Hälfte ein. Nun fügt man Aktivkohle hinzu, entsprechend 1% des Gewichts der Nitroverbindung, und erhitzt für 30 Minuten unter Rückfluss (Verfärbung der Lösung). Die Aktivkohle wird abfiltriert und das Lösemittel eingeengt.

Als Rückstand verbleibt ein Öl, das bei Trocknung bei RT im Hochvakuum Kristalle ausbildet. Ohne weitere Aufreinigung erfolgt eine direkte Umsetzung zur nächsten Stufe.

Beispiel 9A

3-[2-Amino-6-fluorphenyl]-propensäuremethylester



Ausgehend von 7.25 g (32.2 mmol) Nitroverbindung aus Beispiel 7A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [D] 5.0 g (58% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.33$ min

Allgemeine Arbeitsvorschrift [E]: Acylierung der 2-Aminozimtsäureester mit Benzoylchloriden

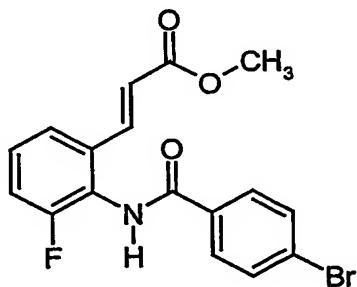
5

In 200 ml THF werden 25.6 mmol des 2-Aminozimtsäureesters sowie 25.6 mmol Hünig Base vorgelegt, bei Raumtemperatur wird das Säurechlorid zugegeben und die Mischung 16 h gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen. Dabei bildet sich ein Niederschlag, der mit Dichlormethan verrührt und abgesaugt wird. Danach werden die Kristalle mit Wasser aufgeschlämmt, verrührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

10

Beispiel 10A

(2E)-3-{2-[(4-Brombenzoyl)amino]-3-fluorophenyl}-2-propensäuremethylester



15

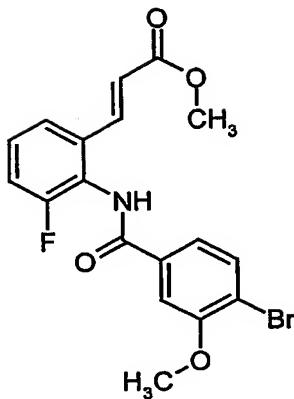
Ausgehend von 5.0 g (25.6 mmol) Aminozimtsäureester aus Beispiel 1A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] 7.77 g (79 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.48$ min

20

Beispiel 11A

(2E)-3-{2-[(4-Brom-3-methoxybenzoyl)amino]-3-fluorophenyl}-2-propensäuremethylester

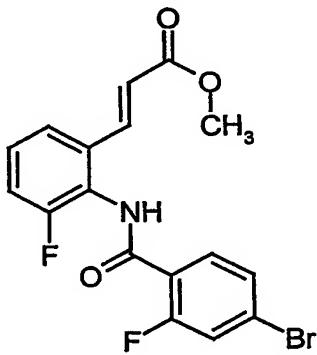


Ausgehend von 167 mg (0.87 mmol) Aminozimtsäureester aus Beispiel 1A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] 193 mg (55 % d. Th.) Produkt erhalten.
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.40$ min

5

Beispiel 12A

(2E)-3-{2-[(4-Brom-2-fluorbenzoyl)amino]-3-fluorophenyl}-2-propensäure-methylester



10 Ausgehend von 162 mg (0.83 mmol) Aminozimtsäureester aus Beispiel 1A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] 148 mg (45% d. Th.) Produkt erhalten.
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.64$ min

Allgemeine Arbeitsvorschrift [F]: Cyklisierung der 2-Aminoacylzimtsäure-ester mit Anilinen

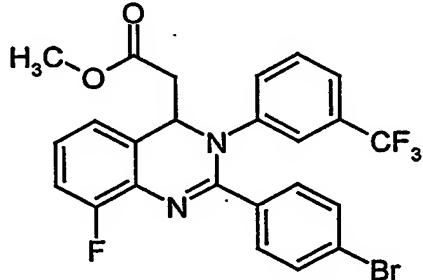
15 In 300 ml Toluol werden bei Raumtemperatur 79.3 mmol des 2-Aminoacylzimtsäuresters sowie 475.9 mmol des Anilins sowie 238.0 mmol Phosphoroxychlorid

vorgelegt. Die Suspension wird unter intensivem Rühren 24-72 h unter Rückfluss erhitzt (Badtemperatur 120-125°C). Der Umsatz wird mittels Dünnschichtchromatogramm oder HPLC verfolgt, alle 24 h werden neue Mengen an Anilin und Phosphoroxychlorid hinzugegeben. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen. Das Produkt wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat-Gemischen gereinigt. Sollte das Produkt während der Reinigung auf dem Kieselgel auskristallisieren, wird es gegebenenfalls nach Waschen des Kieselgels mit reinem Ethylacetat mit reinem Methanol isoliert.

10

Beispiel 13A

{2-(4-Bromphenyl)-8-fluor-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



15

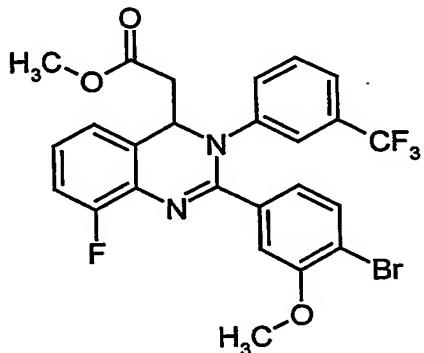
Ausgehend von 30.0 g (79.3 mmol) 2-Acylaminoimtsäureester aus Beispiel 10A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] und nach eluieren des Produktes von der Kieselgelsäule mit Cyclohexan, Cyclohexan / Ethylacetat 20:1, Cyclohexan / Ethylacetat 20:1.5, Cyclohexan / Ethylacetat 2:1, Cyclohexan / Ethylacetat 1:1, Ethylacetat sowie Methanol 39.3 g Produkt erhalten, das noch verunreinigt ist. Daher wird die Reinigung mittels Chromatographie an Kieselgel wiederholt, und es werden 11.5 g (55 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.66$ min

25

Beispiel 14A

{2-(4-Brom-3-methoxyphenyl)-8-fluor-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



5

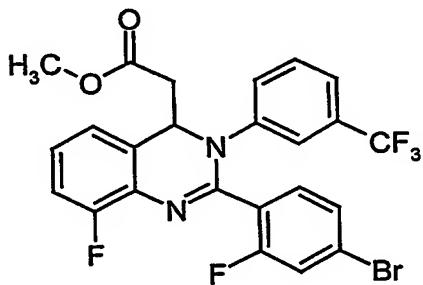
Ausgehend von 150 mg (0.37 mmol) 2-Acylaminoimtsäureester aus Beispiel 11A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] 119 mg (59 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.56 \text{ min}$

10

Beispiel 15A

{2-(4-Brom-2-fluorphenyl)-8-fluor-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



15

Ausgehend von 90 mg (0.23 mmol) 2-Acylaminoimtsäureester aus Beispiel 12A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] 35 mg (29 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.66 \text{ min}$

Allgemeine Arbeitsvorschrift [G]: Synthese der Biphenyle mittels Suzuki-Kupplung

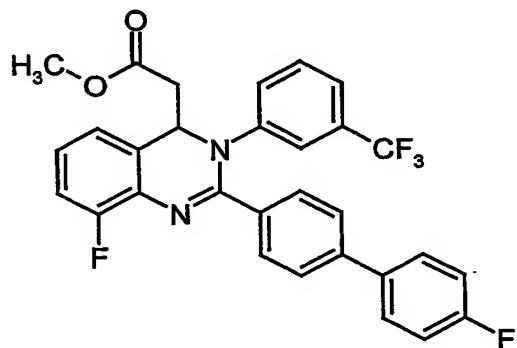
1.25 mmol Bromid, 1.50 mmol Boronsäure, 0.09 mmol Palladium(II)acetat, 5 0.15 mmol Tris-cyclohexylphoshin und 1.5 mol Natriumcarbonat werden in 18 ml eines Dioxan-Wasser-Gemisches (5:1 v/v) vorgelegt und das Gemisch unter intensivem Rühren 16 h bei 80°C erhitzt. Anschließend wird das Gemisch über eine Filterplatte filtriert, die Mutterlauge im Vakuum einrotiert und das Produkt mittels präparativer HPLC (Methode 4) oder durch Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat – Gemischen gereinigt.

10

Beispiel 16A

{8-Fluor-2-(4'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester

15



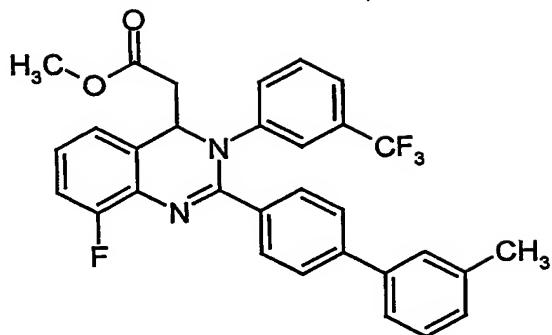
20

Ausgehend von 650 mg (1.25 mmol) des Bromids aus Beispiel 13A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] und nach Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 4) 480 mg (72 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.87$ min

Beispiel 17A

25 {8-Fluor-2-(3'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



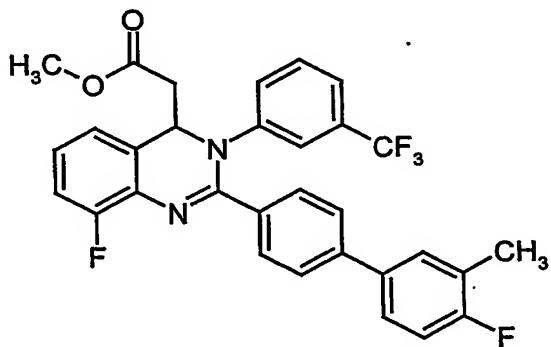
5 Ausgehend von 5.0 g (9.59 mmol) des Bromids aus Beispiel 13A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] und nach Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 9:1 (v/v) und Cyclohexan/Ethylacetat 8:1 (v/v) 1.89 g (37 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.87$ min

10

Beispiel 18A

{8-Fluor-2-(4'-fluor-3'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)-3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



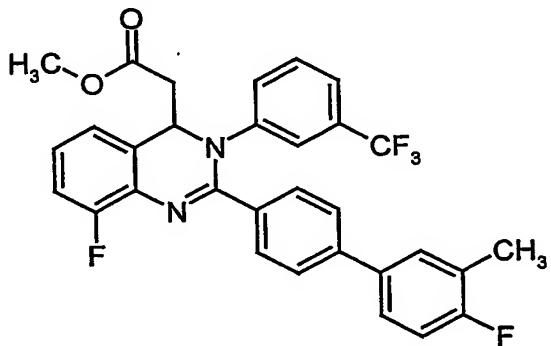
15

Ausgehend von 150 mg (0.29 mmol) des Bromids aus Beispiel 13A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] und nach Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 4) 101 mg (64 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.94$ min

Beispiel 19A

{8-Fluor-2-(3'-fluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



5

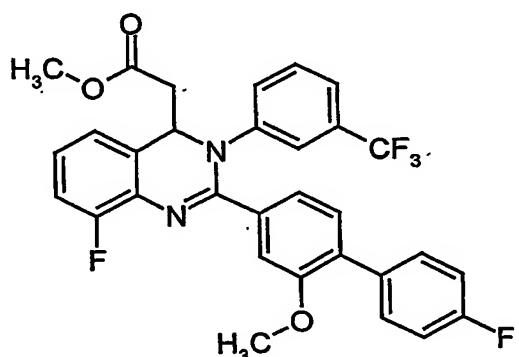
Ausgehend von 150 mg (1.25 mmol) des Bromids aus Beispiel 13A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] und nach Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 4) 118 mg (76 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.82$ min

10

Beispiel 20A

{8-Fluor-2-(4'-fluor-2-methoxy-1,1'-biphenyl-4-yl)-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester



15

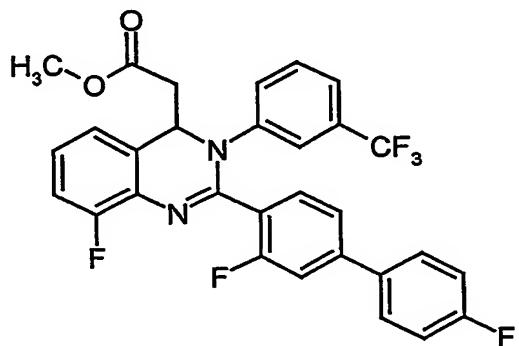
Ausgehend von 105 mg (0.19 mmol) des Bromids aus Beispiel 14A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] und nach Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 4) 24 mg (22 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.77$ min

Beispiel 21A

{2-(3,4'-Difluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-8-fluor-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäuremethylester

5



Ausgehend von 30 mg (0.06 mmol) des Bromids aus Beispiel 15A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] und nach Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 4) 17 mg (55 % d. Th.) Produkt erhalten.

10 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.83$ min

Ausführungsbeispiele

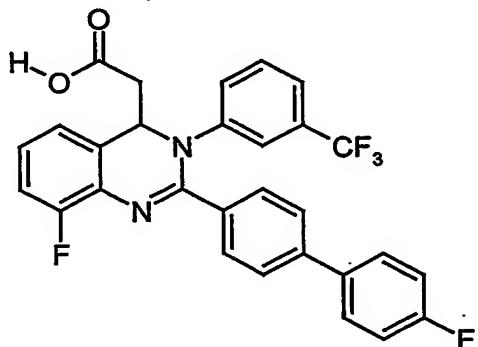
Allgemeine Arbeitsvorschrift [H]: Esterverseifung der Chinazolylessigsäurester

5 Es werden 1.0 Äquivalente des Chinazolylessigsäureesters in Dioxan gelöst und 5.0 Äquivalente 1N Natronlauge hinzugefügt. Man lässt für 2 Stunden bei 50°C röhren und nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels analytischer HPLC) wird der Ansatz eingeengt. Der Rückstand wird dann in Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure auf pH = 5 gestellt. Man filtriert den entstehenden Niederschlag ab, wäscht ihn mit wenig Wasser und Diethylether und trocknet ihn im Hochvakuum bei Raumtemperatur. Alternativ kann der Niederschlag über eine Extrelutkartusche filtriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und das Filtrat eingeengt werden. Falls die Reinheit des Produktes nicht hoch genug ist, wird es über präparative HPLC an RP-Phase gereinigt (Methode 4).

15

Beispiel 1

{8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



20

Ausgehend von 1.13 g (2.1 mmol) Methylester aus Beispiel 16A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 1.10 g (97 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.64$ min

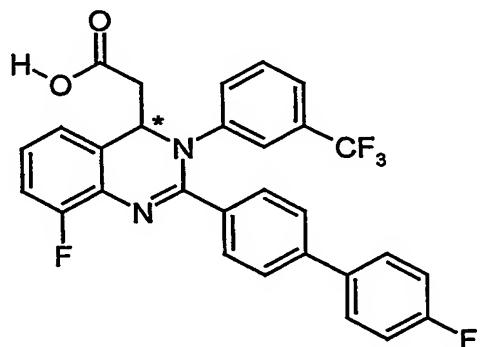
25 MS (ESIpos): $m/z = 523.4$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7.83 (d, 2H); 7.68-7.57 (m, 5H); 7.33 (d, 2H); 7.28-7.19 (m, 5H); 7.05-7.01 (m, 1H); 5.55-5.47 (m, 1H); 2.87 (dd, 1H); 2.66 (dd, 1H).

5

Beispiel 2

{8-Fluor-2-[4-(4-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



10

Durch Trennung von 359 mg des Racemats aus Beispiel 1 nach Methode 2 werden 118 mg (66 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): R_f = 4.62 min

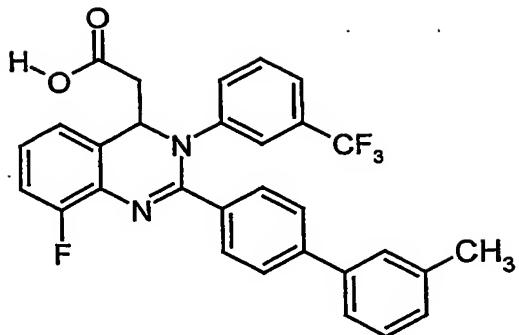
MS (ESIpos): m/z = 522.9 (M+H)⁺

15 ¹H-NMR (400MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7.84 (d, 2H); 7.82 (d, 2H); 7.65-7.57 (m, 5H); 7.33-7.31 (m, 2H); 7.23-7.13 (m, 5H); 7.02 (d, 1H); 5.50 (t, 1H); 2.86 (dd, 1H); 2.67 (dd, 1H).

Beispiel 3

20

{8-Fluor-2-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Ausgehend von 1.13 g (2.1 mmol) Methylester aus Beispiel 17A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 1.10 g (97 % d. Th.) Produkt erhalten.

5

HPLC (Methode 1): $R_f = 4.74$ min

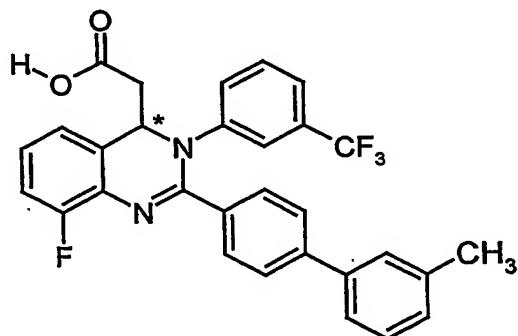
MS (ESIpos): $m/z = 519$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7.83 (s, 2H); 7.59 (s, 1H); 7.49 (d, 2H); 7.35-7.24 (m, 6H); 7.18-7.09 (m, 3H); 7.00 (d, 1H); 5.51 (t, 1H); 2.81-2.75 (m, 1H); 2.60-2.55 (m, 1H); Signal für CH₃-Gruppe unter Lösungsmittelsignal.

10

Beispiel 4

{8-Fluor-2-[4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



15

Durch Trennung von 2.48 g des Racemats aus Beispiel 3 nach Methode 2 und erneuter Reinigung mittels präparativer HPLC (Methode 4) werden 449 mg (36 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_f = 4.72$ min

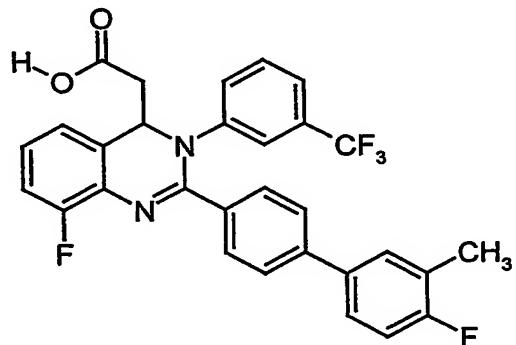
MS (ESIpos): $m/z = 518.8$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7.83 (d, 2H); 7.61-7.59 (m, 3H); 7.45 (s, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.35-7.31 (m, 3H); 7.24-7.14 (m, 4H); 7.02 (d, 1H); 5.50 (dd, 1H); 2.86 (dd, 1H); 2.67 (dd, 1H); 2.38 (s 3H).

5

Beispiel 5

{8-Fluor-2-[4-(4-fluor-3-methylphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



10

Ausgehend von 80 mg (0.15 mmol) Methylester aus Beispiel 18A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 36 mg (46 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_f = 4.75$ min

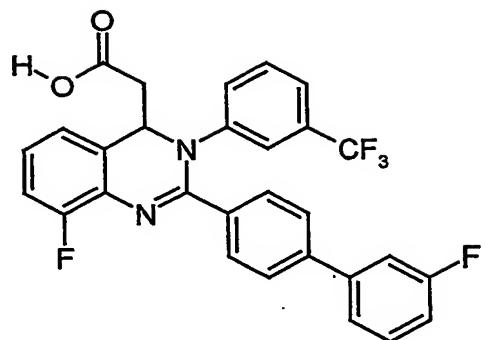
MS (ESIpos): $m/z = 537$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7.84-7.79 (m, 2H); 7.59-7.41 (m, 5H); 7.33-7.31 (m, 2H); 7.25-7.01 (m, 5H); 5.52-5.47 (m, 1H); 2.86 (dd, 1H); 2.68 (dd, 1H); 2.30 (s, 3H).

20

Beispiel 6

{8-Fluor-2-[4-(3-fluorphenyl)-1-piperazinyl]-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



Ausgehend von 80 mg (0.15 mmol) Methylester aus Beispiel 19A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 75 mg (95% d. Th.) Produkt erhalten.

5

HPLC (Methode 1): $R_f = 4.61$ min

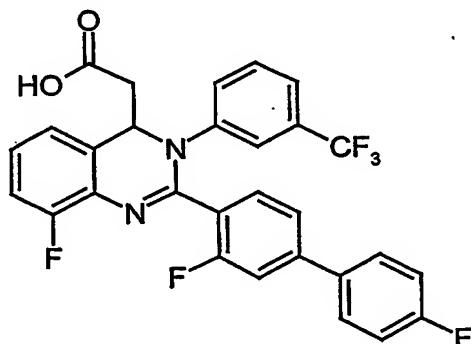
MS (ESIpos): $m/z = 523$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 7.87-7.83 (m, 2H); 7.64-7.59 (m, 3H); 7.48-7.29 (m, 5H); 7.25-7.09 (m, 4H); 7.04-7.01 (m, 1H); 5.52-5.47 (m, 1H); 2.86 (dd, 1H); 2.68 (dd, 1H).

10

Beispiel 7

{2-(3,4'-Difluor-1,1'-biphenyl-4-yl)-8-fluor-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-4-chinazolinyl}essigsäure



15

Ausgehend von 15 mg (0.03 mmol) Methylester aus Beispiel 21A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 14 mg (96 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_f = 4.65$ min

MS (ESIpos): $m/z = 541$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 2.77 (dd, 1H); 3.02 (dd, 1H); 5.51 (t, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.10-7.25 (m, 5H); 7.37 (s, 3H), 7.47-7.55 (m, 2H); 7.57-7.67 (m, 2H); 7.86 (dd, 1H).

5

Tabelle 1

Beispiel	Struktur	Molekular- gewicht	HPLC R _t [min]	HPLC/LC MS- Methode	m/z (M+H) +
8		540,5	4,0	3	541
9		536,5	4,1	3	537
10		540,5	4,0	3	541
11		536,5	4,1	3	537

Beispiel	Struktur	Molekulargewicht	HPLC R _t [min]	HPLC/LC MS- Methode	m/z (M+H) +
12		538,9	4,81	1	539
13		534,5	4,66	1	535
14		536,5	4,61	1	537
15		532,5	4,71	1	533
16		536,5	4,61	1	537

B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

5

Anti-HCMV- (Anti-Humanes Cytomegalo-Virus) Zytopathogenitätstests

10

15

20

25

Die Testverbindungen werden als 50 millimolare (mM) Lösungen in Dimethylsulfoxid (DMSO) eingesetzt. Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir dienen als Referenzverbindungen. Nach der Zugabe von jeweils 2 µl der 50, 5, 0,5 und 0,05 mM DMSO-Stammlösungen zu je 98 µl Zellkulturmedium in der Reihe 2 A-H in Doppelbestimmung werden 1:2-Verdünnungen mit je 50 µl Medium bis zur Reihe 11 der 96-Well-Platte durchgeführt. Die Wells in den Reihen 1 und 12 enthalten je 50 µl Medium. In die Wells werden dann je 150 µl einer Suspension von 1×10^4 Zellen (humane Vorhautfibroblasten [NHDF]) pipettiert (Reihe 1 = Zellkontrolle) bzw. in die Reihen 2-12 ein Gemisch von HCMV-infizierten und nichtinfizierten NHDF-Zellen (M.O.I. = 0,001 - 0,002), d.h. 1-2 infizierte Zellen auf 1000 nicht-infizierte Zellen. Die Reihe 12 (ohne Substanz) dient als Viruskontrolle. Die End-Testkonzentrationen liegen bei 250 - 0,0005 µM. Die Platten werden 6 Tage bei 37°C / 5% CO₂ inkubiert, d.h. bis in den Viruskontrollen alle Zellen infiziert sind (100% cytopathogener Effekt [CPE]). Die Wells werden dann durch Zugabe eines Gemisches von Formalin und Giemsa's Farbstoff fixiert und gefärbt (30 Minuten), mit aqua bidest. gewaschen und im Trockenschrank bei 50°C getrocknet. Danach werden die Platten mit einem Overhead-Mikroskop (Plaque multiplier der Firma Technomara) visuell ausgewertet.

30

Die folgenden Daten können von den Testplatten ermittelt werden:

CC₅₀ (NHDF) = Substanzkonzentration in µM, bei der im Vergleich zur unbehandelten Zellkontrolle keine sichtbaren cytostatischen Effekte auf die Zellen erkennbar sind;

EC_{50} (HCMV) = Substanzkonzentration in μM , die den CPE (cytopathischen Effekt) um 50 % im Vergleich zur unbehandelten Viruskontrolle hemmt;
 SI (Selektivitätsindex) = CC_{50} (NHDF) / EC_{50} (HCMV).

5 Repräsentative in-vitro-Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle A wiedergegeben:

Tabelle A

Beispiel Nr.	NHDF CC_{50} [μM]	HCMV EC_{50} [μM]	SI HCMV
1	15	0.1	150
2	12	0.07	171
3	15	0.13	115
4	8.6	0.06	143
5	12	0.74	16
6	12	0.35	34
7	31	1.8	17

10

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von HCMV-Infektionen kann im folgenden Tiermodell gezeigt werden:

HCMV Xenograft-Gelfoam®-Modell

15

Tiere:

3-4 Wochen alte weibliche immundefiziente Mäuse (16-18 g), Fox Chase SCID oder Fox Chase SCID-NOD oder SCID-beige werden von kommerziellen Züchtern (Bomholtgaard, Jackson) bezogen. Die Tiere werden unter sterilen Bedingungen (einschließlich Streu und Futter) in Isolatoren gehalten.

20

Virusanzucht:

Humanes Cytomegalovirus (HCMV), Stamm Davis, wird *in vitro* auf humanen embryonalen Vorhautfibroblasten (NHDF-Zellen) angezüchtet. Nach Infektion der NHDF-Zellen mit einer Multiplizität der Infektion (M.O.I) von 0,01 werden die virusinfizierten Zellen 5-7 Tage später geerntet und in Gegenwart von Minimal Essential Medium (MEM), 10 % foetalem Kälberserum (FKS) mit 10 % DMSO bei -40°C aufbewahrt. Nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehner-schritten erfolgt die Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenter NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot oder Fixierung und Färbung mit einem Formalin-Giemsa Gemisch (wie unter B. beschrieben).

Vorbereitung der Schwämme, Transplantation, Behandlung und Auswertung:

1x1x1 cm große Kollagenschwämme (Gelfoam®; Fa. Peasle & Lorey, Best.-Nr. 407534; K.T. Chong et al., Abstracts of 39th Interscience Conference on Anti-microbial Agents and Chemotherapy, 1999, S. 439; P.M. Kraemer et al., Cancer Research 1983, (43): 4822-4827) werden zunächst mit Phosphat-gepufferter Saline (PBS) benetzt, die eingeschlossenen Luftblasen durch Entgasen entfernt und dann in MEM + 10 % FKS aufbewahrt. 1×10^6 virusinfizierte NHDF-Zellen (Infektion mit HCMV-Davis M.O.I = 0.01) werden 3 Stunden nach Infektion abgelöst und in 20 µl MEM, 10 % FKS auf einen feuchten Schwamm getropft. Optional werden nach 12-13 Stunden auf die infizierten Schwämme 5 ng/µl basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) in 25 µl PBS / 0,1% BSA / 1 mM DTT aufgebracht und 1 Stunde inkubiert. Zur Transplantation werden die immundefizienten Mäuse mit Avertin oder einem Gemisch aus Azepromazin-Xylazin und Ketamin narkotisiert, das Rückenfell mit Hilfe eines Trockenrasierers entfernt, die Oberhaut 1-2 cm geöffnet, entlastet und die feuchten Schwämme unter die Rückenhaut transplantiert. Die Operationswunde wird mit Gewebekleber verschlossen. 24 Stunden nach der Transplantation werden die Mäuse über einen Zeitraum von 8 Tagen dreimal täglich (7.00 Uhr und 14.00 Uhr und 19.00 Uhr), zweimal täglich (8.00 Uhr und 17.00 Uhr), oder einmal täglich (14.00 Uhr) peroral mit Substanz behandelt. Die Dosis beträgt 3 oder 10 oder 30 oder 100 mg/kg Körpergewicht, das Applikationsvolumen 10 ml/kg Körpergewicht. Die

5

10

Formulierung der Substanzen erfolgt in Form einer 0,5 %-igen Tylosesuspension optional mit 2 % DMSO. 9 Tage nach Transplantation und 16 Stunden nach der letzten Substanzapplikation werden die Tiere schmerzlos getötet und der Schwamm entnommen. Die virusinfizierten Zellen werden durch Kollagenaseverdau (330 U / 1,5 ml) aus dem Schwamm freigesetzt und in Gegenwart von MEM, 10 % foetalem Kälberserum, 10 % DMSO bei -140°C aufbewahrt. Die Auswertung erfolgt nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten durch Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenter NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot oder nach Fixierung und Färbung mit einem Formalin-Giemsa Gemisch (wie unter B. beschrieben). Ermittelt wird die Anzahl infektiöser Viruspartikel nach Substanzbehandlung im Vergleich zur placebobehandelten Kontrollgruppe.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

5

Tablette:

Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

10

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

15 Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5 %-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

20

Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

25

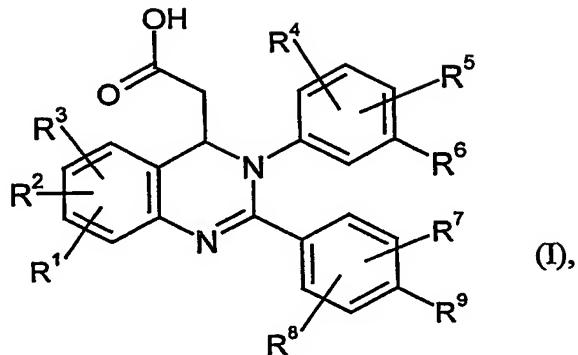
Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der 30 Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



5

in welcher

R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder Nitro stehen,

10

R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl stehen,

R^6 für Alkyl, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht,

15

R^7 und R^8 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Alkyl oder Alkoxy stehen,

20

R^9 für Aryl steht, worin Aryl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Alkoxy, Carboxyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Amino, Alkylamino und Nitro,

25

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, in welcher

5 R^1 , R^2 und R^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy, Aminocarbonyl oder Nitro stehen,

10 R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Alkyl oder Alkoxy stehen,

15 R^6 für Trifluormethyl, iso-Propyl oder tert.-Butyl steht,

20 R^7 und R^8 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C_1 - C_3 -Alkyl oder C_1 - C_3 -Alkoxy stehen,

25 und

20 R^9 für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Carboxyl, C_1 - C_6 -Alkylcarbonyl, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Amino, C_1 - C_6 -Alkylamino und Nitro.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, in welcher

25 R^1 und R^2 für Wasserstoff stehen,

30 R^3 für Fluor steht,

30 R^4 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor oder Alkoxy stehen,

R^6 für Trifluormethyl steht,

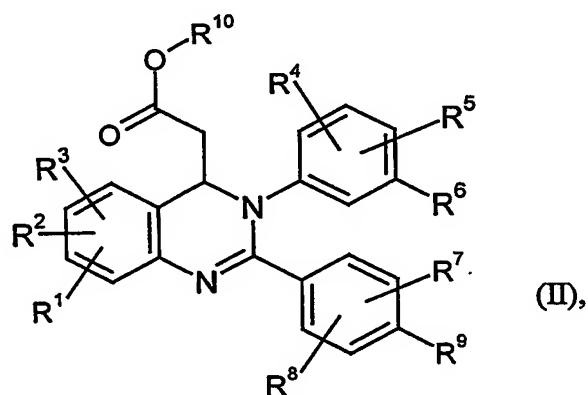
R^7 und R^8 für Wasserstoff stehen,

5

R^9 für Phenyl steht, worin Phenyl substituiert sein kann mit 1 oder 2 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Methyl, Methoxy, Fluor und Chlor.

10

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel



15

in welcher

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung haben, und

20

R^{10} für Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht,

mit Basen umgesetzt werden.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, pharmazeutisch unbedenklichen Träger oder Exzipienten.
7. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von viralen Erkrankungen.
8. Arzneimittel nach Anspruch 6 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von viralen Erkrankungen.
- 15 9. Verfahren zur Bekämpfung von viralen Erkrankungen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antiviral wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3.

Substituierte Chinazoline

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Erfindung betrifft substituierte Chinazoline und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegaloviren.